



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

TRABAJO FIN DE MÁSTER

MÁSTER UNIVERSITARIO EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS

DEPARTAMENTO DE ESPECIALIDADES CLÍNICAS ODONTOLÓGICAS.

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

***REGENERACIÓN ÓSEA GUIADA DE DEFECTOS PERI-
IMPLANTARIOS CON UN SUSTITUTO ÓSEO DE SÍNTESIS.
RESULTADOS PRELIMINARES DE UN ENSAYO CLÍNICO
ALEATORIZADO***

Autor

Iván Monteagudo Villalobos

Tutor

Prof. Dr. David Herrera González

Facultad de Odontología. Universidad Complutense de Madrid

En Madrid, a septiembre de 2020



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

TRABAJO FIN DE MÁSTER

***Regeneración ósea guiada de defectos peri-implantarios con
un sustituto óseo de síntesis. Resultados preliminares de un
ensayo clínico aleatorizado***

MEMORIA PARA OPTAR AL TÍTULO DE MÁSTER EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS
PRESENTADA POR

Iván Monteagudo Villalobos

Y TUTORIZADA POR

Prof. Dr. David Herrera González

Facultad de Odontología. Universidad Complutense de Madrid

En Madrid, a septiembre de 2020



MÁSTER EN: Ciencias Odontológicas

**COMPROMISO DEONTOLÓGICO PARA LA ELABORACIÓN, REDACCIÓN
Y POSIBLE PUBLICACIÓN DEL TRABAJO DE FIN DE MÁSTER (TFM)**

CENTRO: Facultad de Odontología

ESTUDIANTE DE MÁSTER: Iván Monteagudo Villalobos

TUTOR/ES DEL TFM: Dr. David Herrera González

TÍTULO DEL TFM: Regeneración ósea guiada de defectos peri-implantarios con un sustituto óseo de síntesis. Resultados preliminares de un ensayo clínico aleatorizado.

FECHA DE PRIMERA MATRÍCULA: Septiembre 2019

FECHA DE SEGUNDA MATRÍCULA (en caso de producirse):

1. Objeto

El presente documento constituye un compromiso entre el estudiante matriculado en el Máster en **CIENCIAS ODONTOLÓGICAS** y su Tutor/es y en el que se fijan las funciones de supervisión del citado trabajo de fin de máster (TFM), los derechos y obligaciones del estudiante y de su/s profesor/es tutor/es del TFM y en donde se especifican el procedimiento de resolución de potenciales conflictos, así como los aspectos relativos a los derechos de propiedad intelectual o industrial que se puedan generar durante el desarrollo de su TFM.

2. Colaboración mutua

El/los tutor/es del TFM y el autor del mismo, en el ámbito de las funciones que a cada uno corresponden, se comprometen a establecer unas condiciones de colaboración que permitan la realización de este trabajo y, finalmente, su defensa de acuerdo con los procedimientos y los plazos que estén establecidos al respecto en la normativa vigente.



3. Normativa

Los firmantes del presente compromiso declaran conocer la normativa vigente reguladora para la realización y defensa de los TFM y aceptan las disposiciones contenidas en la misma.

4. Obligaciones del estudiante de Máster

- Elaborar, consensuado con el/los Tutor/es del TFM un cronograma detallado de trabajo que abarque el tiempo total de realización del mismo hasta su lectura.
- Informar regularmente al Tutor/es del TFM de la evolución de su trabajo, los problemas que se le planteen durante su desarrollo y los resultados obtenidos.
- Seguir las indicaciones que, sobre la realización y seguimiento de las actividades formativas y la labor de investigación, le hagan su tutor/es del TFM.
- Velar por el correcto uso de las instalaciones y materiales que se le faciliten por parte de la Universidad Complutense con el objeto de llevar a cabo su actividad de trabajo, estudio e investigación.

5. Obligaciones del tutor/es del TFM

- Supervisar las actividades formativas que desarrolle el estudiante; así como desempeñar todas las funciones que le sean propias, desde el momento de la aceptación de la tutorización hasta su defensa pública.
- Facilitar al estudiante la orientación y el asesoramiento que necesite.

6. Buenas prácticas

El estudiante y el tutor/es del TFM se comprometen a seguir, en todo momento, prácticas de trabajo seguras, conforme a la legislación actual, incluida la adopción de medidas necesarias en materia de salud, seguridad y prevención de riesgos laborales.

También se comprometen a evitar la copia total o parcial no autorizada de una obra ajena presentándola como propia tanto en el TFM como en las obras o los documentos literarios, científicos o artísticos que se generen como resultado del mismo. Para tal, el estudiante firmará la Declaración de No Plagio del ANEXO I, que será incluido como primera página de su TFM.

7. Procedimiento de resolución de conflictos académicos

En el caso de producirse algún conflicto derivado del incumplimiento de alguno de los extremos a los que se extiende el presente compromiso a lo largo del desarrollo de su TFM, incluyéndose la posibilidad de modificación del nombramiento del tutor/es, la coordinación del máster buscará una solución consensuada que pueda ser aceptada por las partes en conflicto. En ningún caso el estudiante podrá cambiar de Tutor directamente sin informar a su antiguo Tutor y sin solicitarlo oficialmente a la Coordinación del Máster.

En el caso de que el conflicto persista se gestionará según lo previsto en el SGIC de la memoria verificada.



8. Confidencialidad

El estudiante que desarrolla un TFM dentro de un Grupo de Investigación de la Universidad Complutense, o en una investigación propia del Tutor, que tenga ya una trayectoria demostrada, o utilizando datos de una empresa/organismo o entidad ajenos a la Universidad Complutense de Madrid, se compromete a mantener en secreto todos los datos e informaciones de carácter confidencial que el Tutor/es del TFM o de cualquier otro miembro del equipo investigador en que esté integrado le proporcionen así como a emplear la información obtenida, exclusivamente, en la realización de su TFM.

Asimismo, el estudiante no revelará ni transferirá a terceros, ni siquiera en los casos de cambio en la tutela del TFM, información del trabajo, ni materiales producto de la investigación, propia o del grupo, en que haya participado sin haber obtenido, de forma expresa y por escrito, la autorización correspondiente del anterior Tutor del TFM.

9. Propiedad intelectual e industrial

Cuando la aportación pueda ser considerada original o sustancial el estudiante que ha elaborado el TFM será reconocido como cotitular de los derechos de propiedad intelectual o industrial que le pudieran corresponder de acuerdo con la legislación vigente.

10. Periodo de Vigencia


Este compromiso entrará en vigor en el momento de su firma y finalizará por alguno de los siguientes supuestos:

- Cuando el estudiante haya defendido su TFM.
- Cuando el estudiante sea dado de baja en el Máster en el que fue admitido.
- Cuando el estudiante haya presentado renuncia escrita a continuar su TFM.
- En caso de incumplimiento de alguna de las cláusulas previstas en el presente documento o en la normativa reguladora de los Estudios de Posgrado de la Universidad Complutense.

La superación académica por parte del estudiante no supone la pérdida de los derechos y obligaciones intelectuales que marque la Ley de Propiedad Intelectual para ambas partes, por lo que mantendrá los derechos de propiedad intelectual sobre su trabajo, pero seguirá obligado por el compromiso de confidencialidad respecto a los proyectos e información inédita del tutor.



Firmado en Madrid, a 1 de SEPTIEMBRE de 2020

<p>El estudiante de Máster</p>  <p>Fdo.: Iván Monteagudo Villalobos</p>	<p>El Tutor/es</p> <p>Fdo.:</p>
--	--

SR. COORDINADOR DEL MÁSTER EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS



ANEXO I: DECLARACIÓN DE NO PLAGIO

D./Dña. **IVÁN MONTEAGUDO VILLALOBOS** con NIF **77219243D**, estudiante de Máster en la Facultad de **ODONTOLOGÍA** de la Universidad Complutense de Madrid en el curso 2019-2020, como autor/a del trabajo de fin de máster titulado: **Regeneración ósea guiada de defectos peri-implantarios con un sustituto óseo de síntesis. Resultados preliminares de un ensayo clínico aleatorizado.**

y presentado para la obtención del título correspondiente, cuyo/s tutor/ es/son: **Dr. DAVID HERRERA GONZÁLEZ**

DECLARO QUE:

El trabajo de fin de máster que presento está elaborado por mí y es original. No copio, ni utilizo ideas, formulaciones, citas integrales e ilustraciones de cualquier obra, artículo, memoria, o documento (en versión impresa o electrónica), sin mencionar de forma clara y estricta su origen, tanto en el cuerpo del texto como en la bibliografía. Así mismo declaro que los datos son veraces y que no he hecho uso de información no autorizada de cualquier fuente escrita de otra persona o de cualquier otra fuente.

De igual manera, soy plenamente consciente de que el hecho de no respetar estos extremos es objeto de sanciones universitarias y/o de otro orden.

En Madrid, a 1 de SEPTIEMBRE de 2020

Fdo.: Iván Monteagudo Villalobos

Esta DECLARACIÓN debe ser insertada en primera página de todos los trabajos fin de máster conducentes a la obtención del Título



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID. Facultad de Odontología

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

VISTO BUENO DEL TUTOR

MASTER OFICIAL EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS

El profesor/a tutor

Nombre y apellidos:	Dr. David Herrera González
---------------------	----------------------------

del alumno/a

Nombre y apellidos	Iván Monteagudo Villalobos
--------------------	----------------------------

encuadrado en la línea de investigación

Etiología y Patogenia de las enfermedades periodontales y periimplantarias
--

DA EL VISTO BUENO

para que el Trabajo de Fin de Máster titulado

Regeneración ósea guiada de defectos peri-implantarios con un sustituto óseo de síntesis. Resultados preliminares de un ensayo clínico aleatorizado.
--

sea admitido para su defensa ante Tribunal.

En Madrid, a 1 de Septiembre de 2020.

Fdo: el profesor/a



El presente Visto Bueno se debe acompañar del Trabajo de Investigación en formato electrónico y tres copias en papel

Agradecimientos

Al profesor Dr. David Herrera, no solamente por tutorizar este trabajo, sino también por entender mis circunstancias personales. Gracias por hacer el camino un poco más llevadero.

Al profesor Dr. Eduardo Montero, por toda la implicación para sacar adelante este Trabajo Fin de Máster, sus correcciones y su conocimiento transmitido durante estos meses.

A todos los estudiantes del Máster de Periodoncia de la Universidad Complutense de Madrid que, de alguna forma, han hecho posible este estudio. Y, muy en especial, a Martina La Rosa por permitirme participar en la parte clínica y ayudarme en los primeros pasos de redacción de este trabajo.

No podría terminar esta sección de agradecimientos sin mencionar a la persona que me “convenció” para estudiar este Máster, que me ha abierto las puertas de su casa y ha sabido escucharme y empujarme en los momentos más complicados. Gracias a mi hermano, Pablo Xing, por este año maravilloso. Con amigos así, no hay límites.

Índice de contenido

Resumen	1
1. Introducción.....	2
1.1 Antecedentes	2
1.2 Justificación	5
2. Hipótesis de trabajo y objetivos	6
3. Material y métodos.....	7
3.1 Diseño del estudio	7
3.2 Selección de la muestra.....	7
3.3 Criterios de inclusión y exclusión	7
3.4 Grupos de estudio	8
3.5 Variables respuesta.....	8
3.6 Procedimiento quirúrgico	13
3.7 Aleatorización y ocultación de la asignación.....	15
3.8 Enmascaramiento	15
3.9 Análisis estadístico.....	16
3.10 Requerimientos éticos	16
4. Resultados	17
4.1 Características de los pacientes	17
4.2 Variable respuesta principal	18
4.3 Variables respuesta secundarias	18
5. Discusión	21
5.1 Limitaciones y fortalezas	24
5.5 Investigaciones futuras	25
6. Conclusiones	26
Bibliografía	27

Resumen

Introducción: A pesar de que el xenoinjerto de origen bovino es el material considerado como referencia en los procedimientos de regeneración ósea, su uso no está exento de complicaciones, algunas derivadas de su origen animal. El objetivo de este estudio es comparar la eficacia de un sustituto óseo de síntesis y de un xenoinjerto de origen bovino en regeneración ósea guiada de dehiscencias peri-implantarias, de forma simultánea a la colocación de implantes.

Material y métodos: Se planteó un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico a doble ciego de grupos paralelos. La variable respuesta primaria fue el cambio en la altura del defecto peri-implantario a los 6 meses del tratamiento. Se midieron adicionalmente los cambios lineales del defecto óseo y los cambios volumétricos del mismo. Se realizaron mediciones lineales del defecto óseo en la cirugía de regeneración y colocación de implantes, y 6 meses después, en la cirugía de reentrada. Los cambios volumétricos fueron recogidos mediante escaneado intraoral y analizados mediante el software SMOP (SMOP, Swismeda Ltd®, Zurich, Suiza).

Resultados: Se presentan los resultados preliminares de los primeros 13 pacientes del centro de la Universidad Complutense de Madrid. La altura inicial del defecto peri-implantario fue de 4.6 mm en el grupo test y 3.3 mm en el grupo control, con una reducción media de 3.3 mm y 2.6 mm, respectivamente; sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. El volumen aumentado en la cirugía de reentrada fue de 39.2 mm³ en el grupo test y 20.3 mm³ en el grupo control, lo que supone una depreciación del volumen ganado inicial de 60.4% y 67.0%, respectivamente, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas.

Conclusiones: Dentro de las limitaciones de este estudio, incluido el pequeño tamaño muestral, se concluye que no parece haber diferencias entre el sustituto óseo de síntesis evaluado y el xenoinjerto de origen bovino, en la reducción de defectos peri-implantarios.

1. Introducción

1.1 Antecedentes

El tratamiento con implantes dentales ha demostrado ser predecible a largo plazo. La tasa de supervivencia de los implantes dentales reportada a 5 años es del 97%, (Berglundh & Persson, 2002) mientras que tras 10 años de función, todavía puede alcanzar el 94% (Albrektsson et al., 2012; Moraschini et al., 2015). Aquellos estudios con periodos de seguimiento de hasta 20 años, reportan cifras de supervivencia del 90% (Åstrand et al., 2008; Deporter et al., 2014). Sin embargo, la supervivencia no es lo mismo que el éxito, y los implantes dentales no están exentos de complicaciones, que pueden ser de tipo mecánico-técnico, biológico y estético, con cifras generales cercanas al 35% a los 5 años (Derks & Tomasi, 2015; Pjetursson et al., 2012), pero variables según los criterios utilizados y los años de seguimiento.

La ausencia dentaria consecuente a la extracción supone una serie de cambios dimensionales en el alvéolo, resultando en una remodelación ósea tanto en altura como en anchura. Multitud de autores han estudiado estos cambios en el alvéolo postextracción (Araujo & Lindhe, 2005; Cardaropoli et al., 2003). La remodelación ósea es un proceso inevitable, llegando a disminuir la disposición horizontal y vertical de la cresta alveolar hasta en un 60% en los primeros dos años postextracción (Johnson, 1969), siendo más pronunciada los primeros 3 meses (Schroop et al., 2004) y afectando en mayor medida a la tabla vestibular que a la palatina/lingual (Araujo & Lindhe, 2005). Se ha reportado en una revisión sistemática de 2012, una disminución media de 3.8 mm en anchura y 1.2 mm en altura a los 6 meses de la extracción dentaria (Tan et al., 2012). Este remodelado óseo, que conlleva una gran pérdida de dimensiones principalmente en la tabla vestibular, es el causante de la aparición de defectos óseos de tipo dehiscencias y fenestraciones, defectos óseos de clase 2 y 3 de Benic (Benic & Hämmerle, 2014).

La colocación de los implantes dentales está supeditada a una cantidad mínima de hueso peri-implantario en altura y en anchura, y debe estar enfocada a la posterior rehabilitación protética (Donos et al., 2008). Esta disposición ósea, como se ha reflejado, puede verse disminuida consecuencia de los cambios biológicos en el alvéolo postextracción.

La regeneración ósea guiada (ROG) permite mejorar la disponibilidad ósea en zonas donde antes existía algún tipo de deficiencia (Benic & Hämmerle, 2014). Dentro de los procedimientos de ROG, la regeneración horizontal permite la colocación de implantes en la situación protésica ideal en aquellas zonas con defectos en anchura. La colocación de implantes en hueso regenerado presenta una predictibilidad similar a la colocación en hueso nativo, con cifras que alcanzan el 95-100% de supervivencia (Donos et al., 2008; Hammerle et al., 2002; Sanz-Sánchez et al., 2015). Además, la colocación de implantes diferida o simultánea a procedimientos de ROG no parece arrojar diferencias, con una supervivencia similar en ambos casos (Donos et al., 2008; Hammerle et al., 2002; Kuchler & Arx, 2014; Sanz-Sánchez et al., 2015). Sin embargo, la colocación de implantes en hueso regenerado no está exenta de complicaciones, con cifras cercanas al 8% (Albrektsson et al., 2012), pero variables según los criterios utilizados y los años de seguimiento (Derks & Tomasi, 2015; Pjetursson et al., 2012), siendo los de Albrektsson los principales criterios usados para la determinación del éxito de los implantes (Sanz-Sánchez et al., 2015). Sin embargo, existen complicaciones asociadas a la regeneración ósea no incluidas en los criterios de Albrektsson, como pueden ser la necesidad de una nueva intervención de regeneración o la exposición de membrana, que pueden llegar al 23% y al 40%, respectivamente (Sanz-Sánchez et al., 2015; Thoma et al., 2019).

Se ha demostrado la predictibilidad del aumento óseo a través del uso de membranas utilizando el concepto de regeneración tisular guiada (RTG), a lo largo de estudios clásicos como el de Lindgren y cols. (Lindgren et al., 1995).

Los primeros en utilizar la ROG en implantes dentales fueron Dahling y colaboradores, acuñando los principios de la RTG; y a pesar de que ha evolucionado a lo largo de los años, se mantienen los principios iniciales, consistentes en la presencia de células osteogénicas, adecuada vascularización, estabilidad mecánica, mantenimiento del espacio a regenerar y exclusión de las células del tejido blando (Dahlin et al., 1989). Los principales materiales utilizados en ROG son las membranas que actúan como barrera.

En cuanto a los injertos de hueso, el único material que reúne las propiedades idóneas en cuanto a regeneración ósea es el hueso autólogo, por sus capacidades osteoinductora, osteoconductora y osteogénica; así como la ausencia de reacciones a

cuerpo extraño producidas por el organismo (Burchardt, 1983). Sin embargo, la morbilidad asociada a la obtención de este tipo de injertos y la alta tasa de reabsorción del mismo (Jensen et al., 2006; Nkenke et al., 2001), conlleva el uso de sustitutos óseos que, según su procedencia, podemos clasificar en: aloinjertos, o injertos procedentes de individuos de la misma especie; xenoinjertos, o injertos procedentes de individuos de otra especie; e injertos aloplásticos, o injertos creados de forma artificial.

A día de hoy, el sustituto óseo considerado como referencia, debido a su biocompatibilidad, a sus propiedades osteoconductoras, y a la evidencia científica que lo avala, es la hidroxiapatita de origen bovino; utilizándose como sustituto óseo control en la mayoría de estudios sobre ROG (Jensen & Terheyden, 2009; Sanz-Sánchez et al., 2015). Sin embargo, este tipo de injertos no están exentos de ciertos problemas de transmisión de enfermedades debido a su origen animal (Sogal & Tofe, 1999).

Actualmente, una importante línea de investigación se centra en la búsqueda de sustitutos óseos con una predictibilidad no inferior a la del xenoinjerto de origen animal y que sean capaces de eliminar los posibles riesgos asociados a este tipo de injertos. Ejemplo de ello, encontramos estudios en los que se compara el uso de sustitutos óseos de síntesis (SOS) frente al xenoinjerto de origen bovino en diferentes situaciones clínicas de regeneración ósea. En 2012 se publicó un ensayo clínico aleatorizado a boca partida, donde se comparó mediante histologías obtenidas por trefinas, el uso de un sustituto óseo a base de hidroxiapatita nanocristalina de síntesis frente a un xenoinjerto de origen bovino en preservación alveolar, analizando como variable primaria la reabsorción horizontal asociada 8 meses tras la extracción: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos, demostrando la no inferioridad del sustituto óseo sintético frente al xenoinjerto (Gholami et al., 2012).

En la misma línea que el anterior, se ha publicado un ensayo clínico aleatorizado de diseño paralelo, en este caso añadiendo β -fosfato tricálcico a la hidroxiapatita para formar el sustituto óseo sintético, y compararlo con un xenoinjerto de origen bovino en preservación alveolar. De nuevo, no se observaron diferencias en la reabsorción horizontal ni vertical entre ambos tipos de sustitutos óseos (Mardas et al., 2010).

A pesar de que existe poca evidencia del uso de sustitutos óseos de síntesis en situaciones clínicas diferentes a la preservación alveolar, se puede encontrar ya literatura acerca de su uso en regeneración horizontal con colocación simultánea de implantes. Un estudio en modelo animal a boca partida utilizó un sustituto óseo sintético a base de una mezcla de 60% de hidroxiapatita y 40% de β -fosfato tricálcico y membrana de colágeno entrecruzado, frente a un control positivo de xenoinjerto de origen bovino y membrana de colágeno nativo, y un control negativo (ausencia de tratamiento). Tras 16 semanas de la regeneración y colocación de los implantes, el grupo test obtuvo una ganancia ósea horizontal significativamente mayor que ambos grupos control (Jung et al., 2017).

1.2 Justificación

Por lo anteriormente expuesto, el uso de SOS en ROG parece ser una alternativa al uso de xenoinjertos, eliminando el pequeño, pero no ignorable, riesgo de transmisión de priones derivado del origen animal de estos últimos. A pesar de que existen algunos estudios donde se compara el uso de estos sustitutos óseos de síntesis frente al xenoinjerto de origen bovino, tanto en procedimientos de ROG como en el manejo de alvéolo postextracción (Gholami et al., 2012; Mardas et al., 2010), la literatura acerca de su uso en regeneración horizontal simultánea a la colocación de implantes, debido a la presencia de dehiscencias vestibulares, es escasa; por ello, dilucidar su no inferioridad frente al tratamiento de referencia en este tipo de procedimientos, podría ser de interés a la hora de evaluar distintas indicaciones terapéuticas de estos biomateriales.

2. Hipótesis de trabajo y objetivos

Se plantea la siguiente hipótesis de trabajo: En defectos óseos horizontales de tipo dehiscencia, la ROG con el uso de SOS (OsteonTM III, Dentium, Suwon, Corea del Sur) no presenta resultados inferiores en la resolución del defecto al uso de hidroxiapatita de origen bovino (BioOss®, Geistlich, Wolhusen, Suiza).

En cuanto a los objetivos propuestos para este estudio, se plantea un objetivo principal y uno secundario.

- *Objetivo principal: Comparar la eficacia en ROG del SOS (OsteonTM III, Dentium, Suwon, Corea del Sur) frente al xenoinjerto de origen bovino (BioOss®, Geistlich, Wolhusen, Suiza) en cuanto a la reducción de la altura del defecto óseo inicial tras 6 meses de seguimiento.*
- *Objetivos secundarios: Comparar los cambios volumétricos y lineales en el resto de medidas clínicas del defecto óseo entre ambos grupos, a 6 meses de seguimiento.*

3. Material y métodos

3.1 Diseño del estudio

El presente estudio está diseñado como un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego, en dos grupos de estudio paralelos, con un periodo de seguimiento de 18 meses. Se desarrolla a nivel multicéntrico en dos centros universitarios (Department of Periodontology, Research Institute for Periodontal Regeneration, Yonsei University College of Dentistry, Seoul, Korea; y Máster Propio en Periodoncia Departamento de Especialidades Clínicas Odontológicas, Facultad de Odontología, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España).

3.2 Selección de la muestra

Los pacientes incluidos en el presente estudio proceden únicamente del segundo centro de estudio (Máster Propio en Periodoncia, Facultad de Odontología, Universidad Complutense de Madrid), y se presentan únicamente los resultados de re-entrada, 6 meses después de la cirugía de implantes. En una primera visita se les realizó el proceso de evaluación para posible selección y posterior reclutamiento a aquellos pacientes que cumpliesen con los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

3.3 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

- *≥ 18 años de edad.*
- *Consentimiento informado firmado por escrito.*
- *Presentar espacios edéntulos de 1 a 3 dientes en el maxilar o la mandíbula que requiriese 1 o 2 implantes.*
- *Presentar al menos una dehiscencia ósea peri-implantaria ≥ 3 mm en sentido apico-coronal tras la colocación del implante.*
- *Suficiente estabilidad primaria del implante una vez colocado en la posición protodóntica ideal.*
- *Colocación del implante al menos 3 meses después de la extracción dentaria.*

Criterios de exclusión:

- *Condiciones sistémicas que contraindiquen el tratamiento con implantes dentales.*
- *Condiciones locales que estén contraindicados con el tratamiento de implantes como las caries o periodontitis no tratadas.*
- *Haber recibido tratamiento regenerativo con injertos de tejido duro y/o blando en el área quirúrgica en los últimos 6 meses.*
- *Necesidad de injerto de tejido blando tras la colocación de implante.*
- *Fumadores de > 10 cigarrillos/día.*
- *Embarazadas o en periodo de lactancia.*

3.4 Grupos de estudio

- *Grupo control: ROG mediante xenoinjerto de origen bovino (BioOss®, Geistlich, Wolhusen, Suiza).*
- *Grupo test: ROG mediante sustituto óseo sintético (Osteon™ III, Dentium, Suwon, Corea del Sur).*

3.5 Variables respuesta

Variable primaria: La variable primaria estudiada es la reducción de la altura del defecto tras 6 meses de cicatrización. El registro de esta variable se realiza de forma intraoperatoria en la reentrada, a los 6 meses de la colocación de los implantes y la regeneración ósea, mediante una sonda periodontal manual (UNC 15; HuFriedy®, Chicago, IL, EE. UU.).

Variables secundarias: Se analizan las siguientes variables secundarias:

- *Cambios lineales del defecto óseo* *a los 6 meses de cicatrización, y correspondientes a la anchura, profundidad y altura del defecto óseo. Estas mediciones se realizan, de nuevo, de forma intraoperatoria y mediante una sonda periodontal manual (UNC 15; HuFriedy®, Chicago, IL, EE. UU.). Las variables lineales, tanto primaria como secundarias, son medidas de la siguiente manera:*

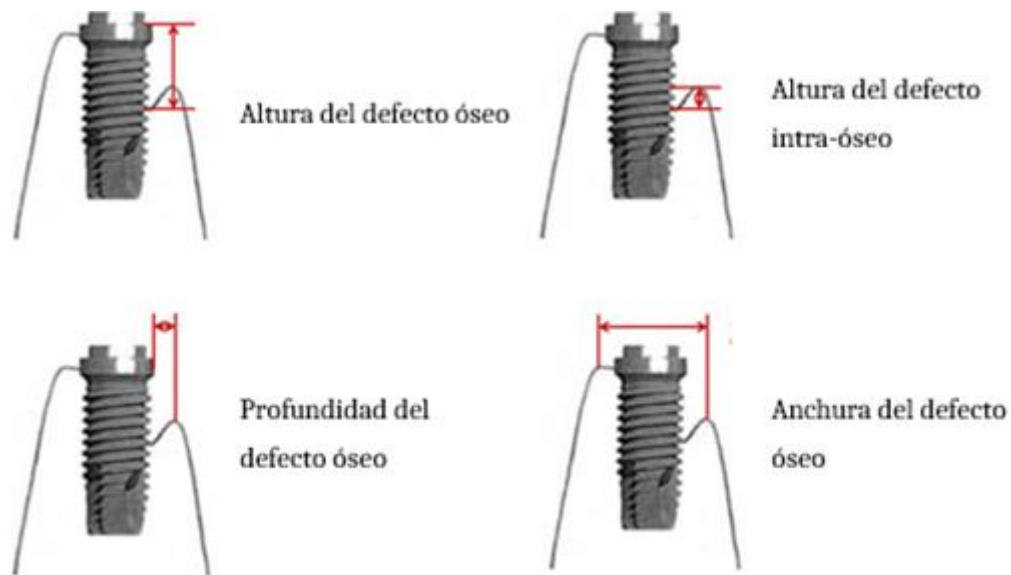
- *Altura del defecto óseo (mm): medida desde el hombro del implante hasta el primer contacto entre el hueso y el implante.*
- *Altura del defecto intra-óseo (mm): medida desde el reborde alveolar hasta el primer contacto entre el hueso y el implante.*
- *Profundidad del defecto óseo (mm): medida desde el reborde alveolar hasta la superficie del implante, perpendicular al eje del implante.*
- *Anchura del defecto óseo (mm): medida del defecto óseo desde el reborde alveolar de mesial a distal.*

En la Figura 1 se muestra un esquema de las mediciones del defecto óseo.

- *Cambios volumétricos del defecto óseo.* Para ello se utiliza un escáner intraoral (TRIOS 3 (3S); 3Shape®, Warren, NJ, EE.UU.). Los periodos de registro volumétricos son los siguientes:
 - *Previa colocación del implante, para evaluación del contorno gingival.*
 - *Durante la cirugía de colocación del implante en dos tiempos. El primero de ellos, inmediatamente después de la colocación del implante; el segundo, inmediatamente después del procedimiento de ROG, para evaluar la ganancia ósea.*
 - *6 meses después de la colocación del implante, en la cirugía de reentrada. Una vez expuesto el defecto regenerado, para evaluar la eficacia del procedimiento de ROG.*

Una vez escaneadas las zonas de interés, las imágenes son exportadas a un formato Standard Triangle Language (STL), y superpuestas empleando referencias anteriormente fijas y estables mediante un software especializado en analizar cambios en el tiempo (SMOP, Swissmeda, Zurich, Suiza), teniendo en cuenta las dos variables volumétricas a analizar. En las Figuras 2, 3 y 4 se muestran imágenes del software SMOP y de las imágenes de escáner intraoral en formato STL.

Figura 1. Esquema de las mediciones lineales del defecto óseo.



- Cambios volumétricos en el área regenerada (mm^3): La variable a analizar es el resultado del análisis entre el momento posterior a la cirugía de regeneración y la cirugía de reentrada. De esta forma, se permite calcular el porcentaje de hueso reabsorbido entre estas dos mediciones. Para ello, se obtiene una imagen STL que abarcaba 4-5 mm en sentido vertical apical al hombro del implante y el ancho del implante más 1 mm en sentido horizontal.

Figura 2. Imágenes del escaneado intraoral del área de interés. De izquierda a derecha, escaneado del defecto peri-implantario inmediatamente después de la colocación del implante. Escaneado tras la ROG. Escaneado de la cirugía de reentrada.

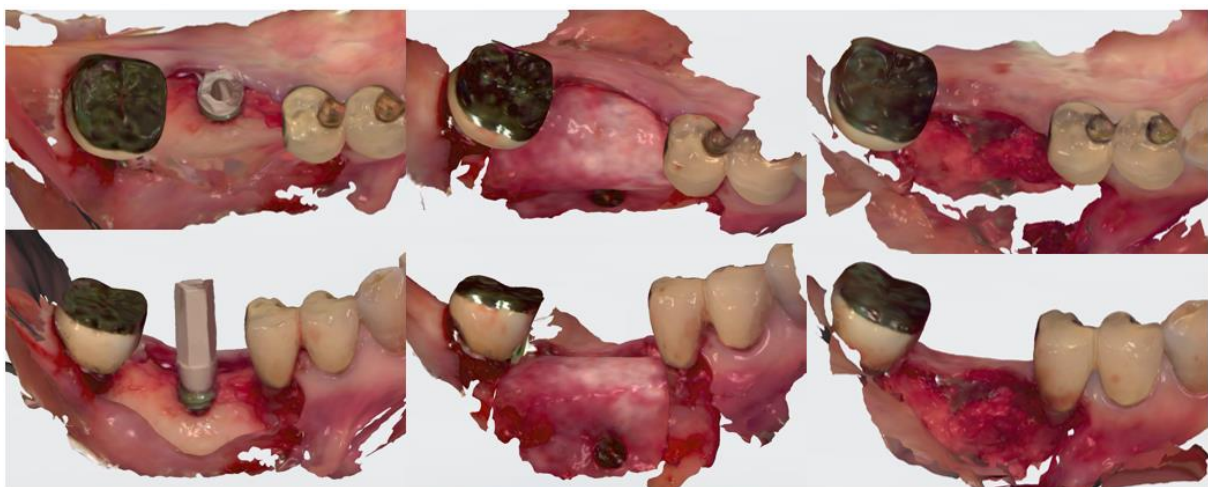


Figura 3. Imágenes del escaneado intraoral, exportadas al software SMOP. De izquierda a derecha, mismas situaciones clínicas que en la figura anterior.

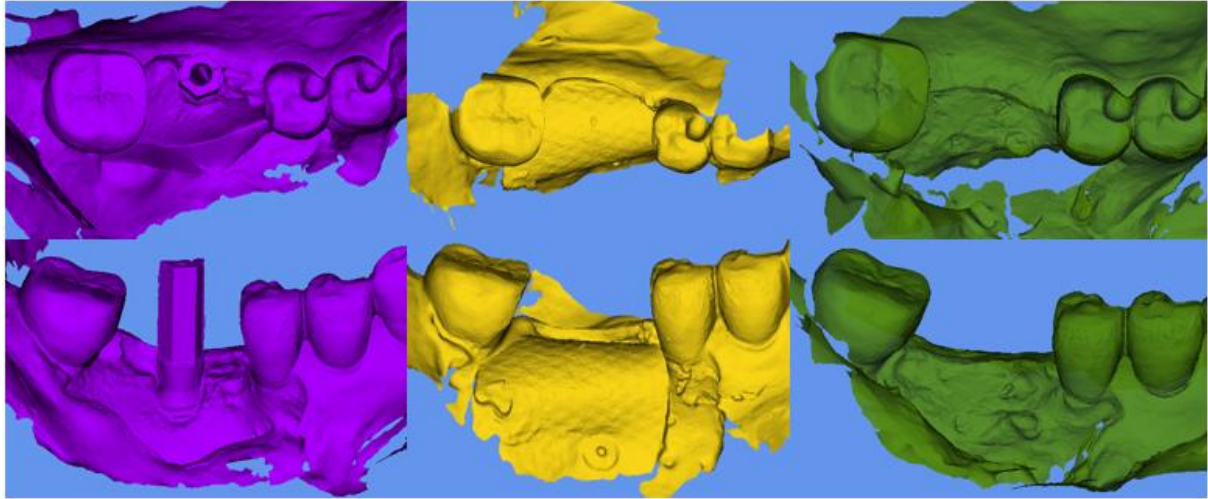
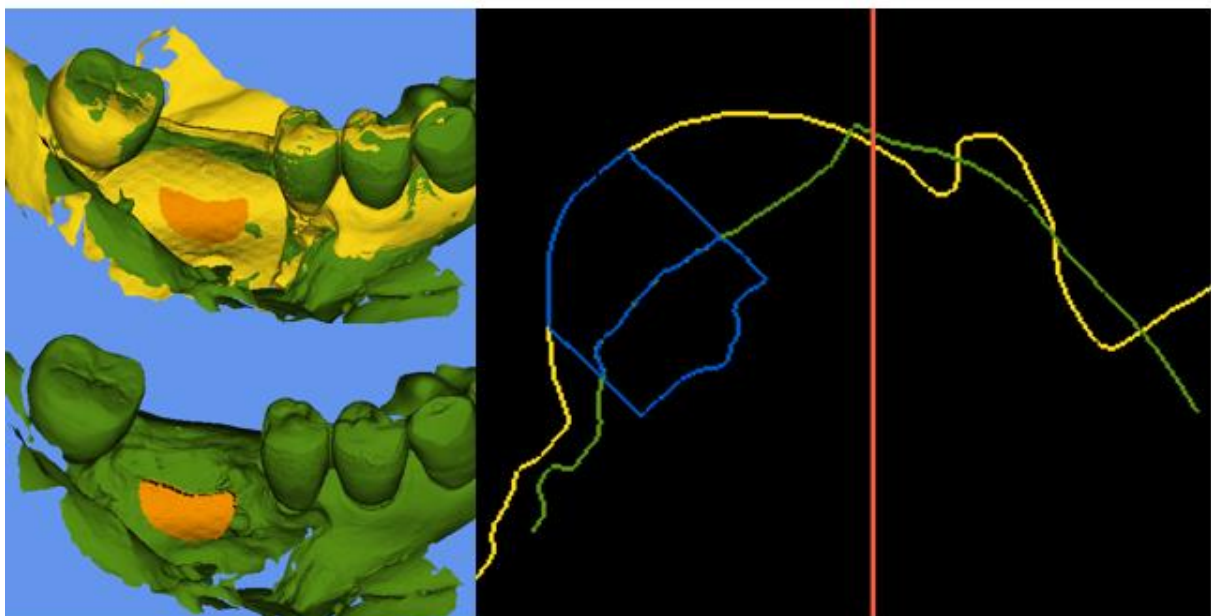



Figura 4. Imagen STL formada por superposición de los escáneres obtenidos tras la ROG y a los 6 meses, en la cirugía de reentrada. La línea amarilla muestra el contorno óseo tras la regeneración. La línea verde muestra el contorno óseo a los 6 meses. La línea azul delimita el volumen óseo reabsorbido.



El calendario de recogida de variables está reflejado en el cronograma de la **Figura 5**. Resumidamente, tras recoger los datos de la historia clínica del paciente y verificar que se cumplían los criterios de inclusión/exclusión, se realizó el registro de las variables clínicas periodontales. Algunos procedimientos, como la toma de registros fotográficos o la entrega del cuestionario del perfil de impacto en la salud oral (OHIP-14) se realizó en todas las visitas de estudio. Las tomografías computerizadas de haz cónico (CBCT) se realizaron en la visita inicial y 19 meses después, en la última visita. Las radiografías periapicales fueron tomadas tras la colocación del implante, en el momento de carga protésica (7 meses tras la colocación del implante) y en la última visita.

Figura 5. Cronograma de recogida de variables. La flecha verde indica el límite de seguimiento de los pacientes presentados en este trabajo. Las variables analizadas en el mismo se muestran en los recuadros verdes, así como su recogida en el tiempo del estudio.



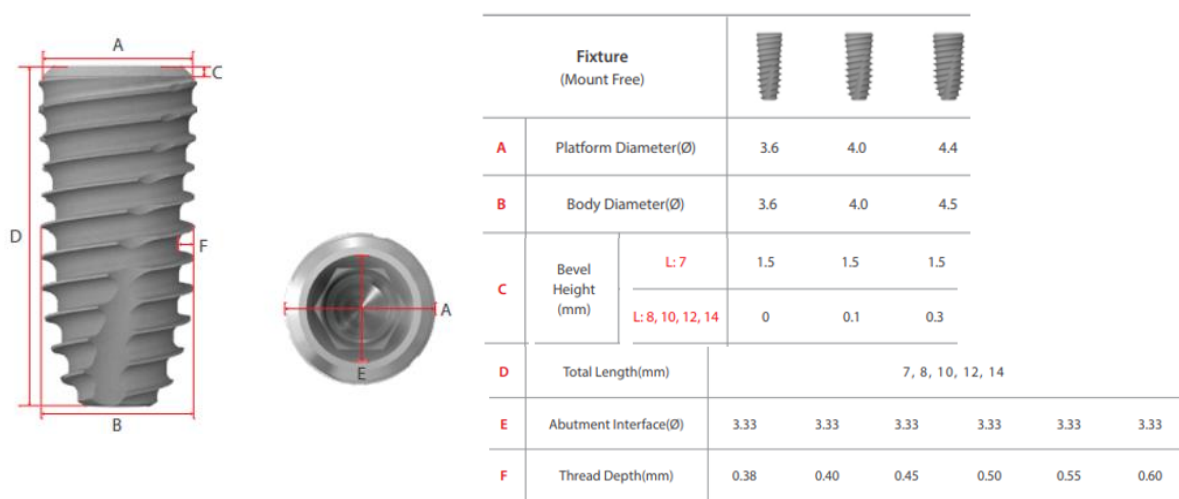
	Tratamiento						Seguimiento		
Visita	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Día	0-4 sem	0	1 sem (±1sem)	4 sem (±2sem)	3 mes (±2mes)	6 mes (±1mes)	7mes (±1mes)	13mes (±1mes)	19 mes (±1mes)
	Screening / Baseline	Cirugía colocación de implante	Retirada de sutura	Revisión	Revisión	Cirugía de reentrada	Carga del implante	Seguimiento	Seguimiento
Consentimiento informado	x								
Historia dental y médica	x								
Criterios de inclusión/exclusión	x								
Medicación concomitante y tratamiento	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Efectos adversos		x	x	x	x	x	x	x	x
Aleatorización		x							
Fotografías	x	x (antes & durante & después)	x	x	x	x (antes & durante & después)	x	x	x
Cuestionario OHIP- 14	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Variables clínicas de salud peri- implantaria	x			x	x	x	x	x	x
Condiciones de tejidos blandos			x	x	x	x	x	x	x
Mediciones lineales del defecto		x				x			
Mediciones volumétricas del defecto	x	x (durante)	x	x		x antes & durante	x	x	x
CBCT	x								x
Rx periapical		x (después)					x		x

3.6 Procedimiento quirúrgico

Cirugía de colocación de implantes y regeneración ósea guiada

Previamente a la intervención quirúrgica, la cirugía fue planificada mediante un software específico (SMOP, Swissmeda, Zurich, Suiza). Antes de comenzar con la intervención quirúrgica, se procedió a la desinfección de la cavidad bucal con una solución de digluconato de clorhexidina al 0.2% durante 1 minuto. Se realizó anestesia local infiltrativa en el área de intervención. Posteriormente se procedió al diseño y levantamiento del colgajo mucoperióstico a espesor total mediante incisión crestral e incisiones de descarga alejadas, mínimo un diente adyacente al defecto, y con preservación de papilas. Tras exponer el área de intervención a nivel óseo, se siguió la secuencia de fresado establecida según protocolo de planificación en la cirugía guiada, para la colocación del implante seleccionado, pudiendo ser de diámetros 3.6, 4 ó 4.5 mm y 8, 10 ó 12 mm de largo (Superline III fixture, Dentium, Suwon, Corea del Sur). La colocación del implante siempre fue guiada según posición protésica ideal, previamente diseñada con el software detallado anteriormente. En la Figura 6 se muestra una imagen del implante utilizado en el estudio.

Figura 6. Imagen del implante Superline III fixture (Dentium, Suwon, Corea del Sur).



Tras la colocación del mismo, se realizó un registro fotográfico y medición basal del defecto peri-implantario, por un evaluador independiente y cegado respecto a la asignación de grupo (Figura 7). Posteriormente a la toma de registros del defecto, se procedió a realizar perforaciones corticales en el área adyacente al defecto. A

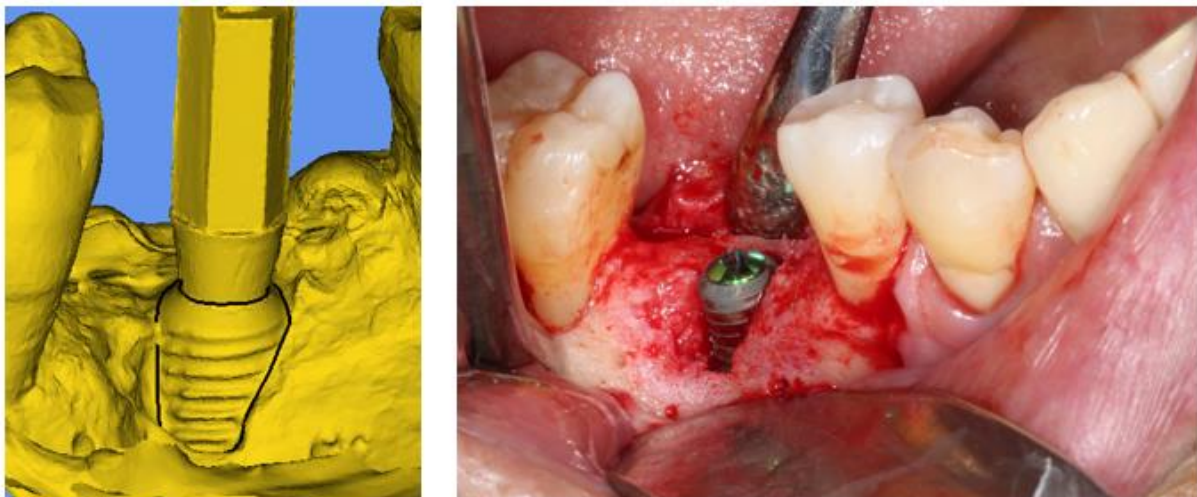
continuación, se procedió a la apertura de los sobres con la asignación de grupo, procediendo a la regeneración de la dehiscencia según:

- Grupo control: ROG mediante xenoinjerto de origen bovino (BioOss®, Geistlich, Wolhusen, Suiza).
- Grupo test: ROG mediante sustituto óseo sintético (Osteon™ III, Dentium, Suwon, Corea del Sur).

Ambos sustitutos óseos fueron recubiertos de una membrana de colágeno reabsorbible (Collagen membrane-P; Dentium). Con el fin de asegurar una adecuada regeneración ósea e impedir la invasión de tejido conectivo gingival, se adapta la membrana cubriendo la totalidad de la zona regenerada y extendiéndola un mínimo de 2 mm alrededor sobre hueso nativo. Su fijación se realiza mediante chinchetas metálicas (Genoss®). La sutura del área quirúrgica se realizó mediante sutura monofilamento reabsorbible en colchoneros horizontal y reforzada con puntos simples.

En cuanto a los cuidados postquirúrgicos, se indicó el enjuague con digluconato de clorhexidina al 0.2%, 2 veces al día durante 15 días; 750 mg de amoxicilina, 3 veces al día durante 7 días; así como tratamiento analgésico y antiinflamatorio a demanda. Se interrumpió la eliminación mecánica de placa en el área quirúrgica durante 1 semana. La retirada de sutura se efectuó entre 7 y 15 días después de la cirugía. Las revisiones postquirúrgicas se realizaron a las 4 semanas y a los 3 meses de la intervención.

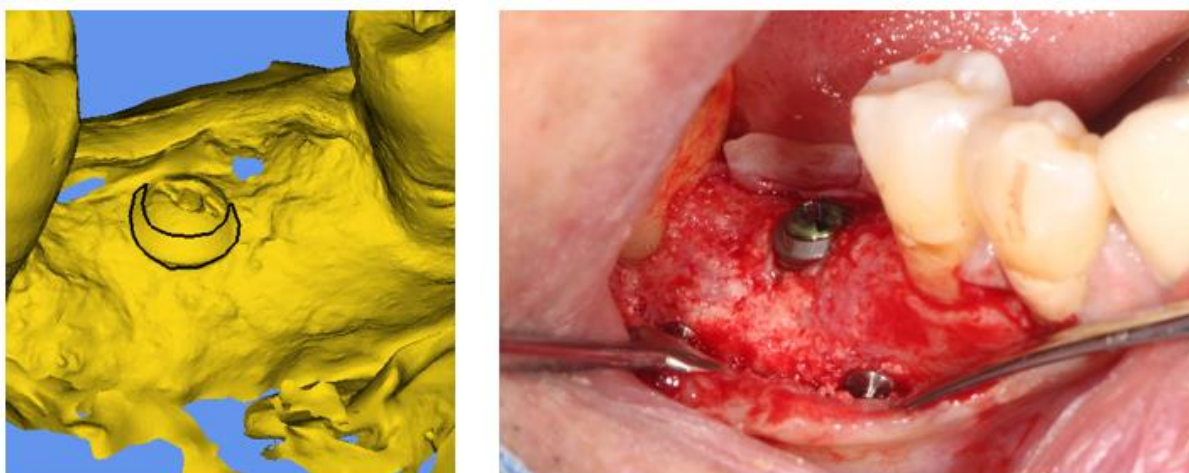
Figura 7. Imágenes de la cirugía de colocación del implante. A la izquierda, imagen del escaneado intraoral del defecto óseo inicial. A la derecha, imagen clínica del defecto peri-implantario.



Cirugía de reentrada (6 meses)

A los 6 meses de la colocación del implante y la ROG se realizó la cirugía de reentrada para reemplazo de los tornillos de cierre por pilares de cicatrización. Una vez expuesta la zona regenerada tras el levantamiento de un colgajo mucoperióstico a espesor completo, se registraron mediciones lineales de la zona regenerada y escáner intraoral para registros volumétricos de la misma (Figura 8). Se suturó la zona y se citó al paciente para retirada de la misma una semana después.

Figura 8. Imágenes de la cirugía de reentrada, a los 6 meses de la cirugía inicial. En la izquierda, imagen del escaneado intraoral del defecto óseo remanente. En la derecha, imagen clínica del área aumentada y del defecto óseo remanente.



3.7 Aleatorización y ocultación de la asignación

Se realizó aleatorización en bloques de 4, con una relación test:control de 1:1, mediante una lista generada por ordenador. Fue realizada por personal distinto al que realizó el procedimiento clínico. La asignación se reveló a los operadores mediante apertura de sobre estanco en el momento previo a la regeneración ósea, inmediatamente después de la colocación del implante. Si dos o más sitios por paciente cumplían los criterios de inclusión, se seleccionó una localización de manera aleatoria para el análisis.

3.8 Enmascaramiento

Los pacientes y los evaluadores fueron cegados a la asignación del grupo de tratamiento; por tanto se trata de un ensayo clínico a doble ciego.

3.9 Análisis estadístico

La variable principal fue la reducción de la altura de la dehiscencia en la re-entrada. El cálculo del tamaño muestral se basó en una diferencia esperada entre los grupos de 1 mm, con una desviación estándar de 0.94 mm (Jung et al., 2003). Para detectar diferencias estadísticamente significativas ($\alpha = 0.05$) con una potencia estadística del 80%, y asumiendo un 25% de abandonos, 50 pacientes (25 por cada grupo de tratamiento) se consideraron necesarios para el estudio.

Los datos se reportan en el texto como medias y desviaciones estándar (DE) (media [DE]) a no ser que se especifique de otra manera (por ejemplo: n [%]). Para las variables cuantitativas, una vez comprobada la normalidad de las mismas mediante el test de Shapiro-Wilk, las medias fueron comparadas mediante t-test de Student a una cola (test de no inferioridad). En caso de que la distribución no fuera normal, se reportaron las medianas y el rango intercuartil, utilizando el test de Mann-Whitney para las diferencias entre los grupos. Para las variables categóricas, se construyeron tablas de contingencia y se empleó el test exacto de Fisher para las comparativas entre grupos y el test de McNemar para las comparativas a lo largo del tiempo. Todas las evaluaciones estadísticas se llevaron a cabo utilizando STATA 13.1 (StataCorp College Station, TX, EE.UU.).

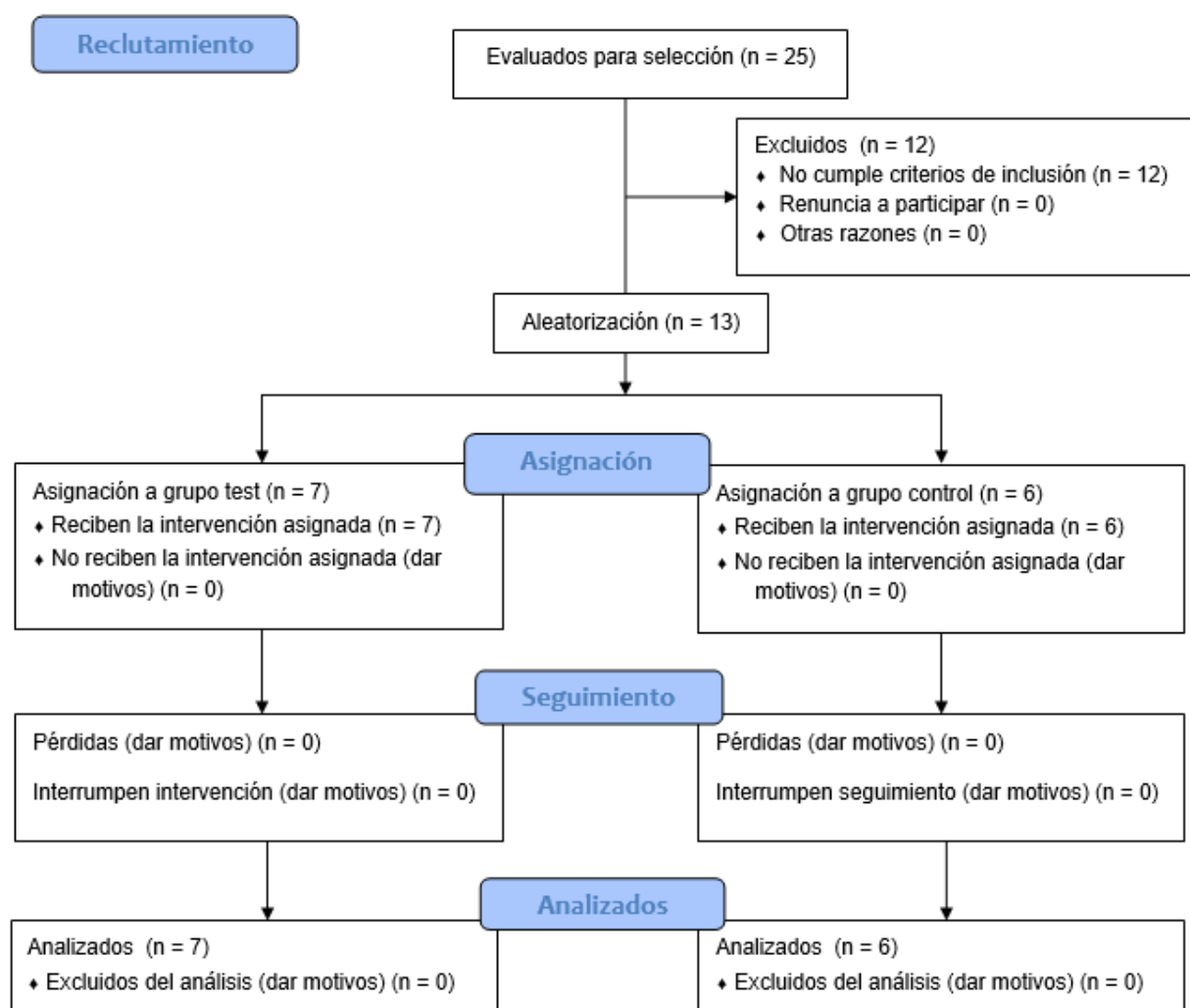
3.10 Requerimientos éticos

En virtud del compromiso ético con la Declaración de Helsinki y sus posteriores modificaciones, todos los pacientes recibirán tratamiento clínico y se podrán beneficiar de las posibles mejoras clínicas. Todos los pacientes serán informados de forma verbal y por escrito de sus derechos y obligaciones, así como de los riesgos y beneficios del desarrollo del estudio y deberán dar su consentimiento voluntario y libre para su inclusión en el mismo, sin exponerse a represalias. Aquellos pacientes que no acepten dicho consentimiento o aquellos que, una vez incluidas, quieran abandonar el estudio, recibirán igualmente el tratamiento correspondiente. El presente ensayo clínico se encuentra aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Clínico de San Carlos con código interno 17/360-R_P.

4. Resultados

En este análisis preliminar se presentan los resultados de los primeros 13 pacientes que recibieron la re-entrada quirúrgica, 6 meses después del procedimiento de ROG y colocación de implantes. En la Figura 9 se muestra el diagrama de flujo del estudio (Moher et al., 2001).

Figura 9. Diagrama de flujo del diseño del estudio.



4.1 Características de los pacientes

De los 13 pacientes, 6 de ellos fueron asignados aleatoriamente al grupo control y 7 pacientes al grupo test. Las características demográficas de estos pacientes se encuentran detalladas en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Características demográficas por grupo de tratamiento

	Grupo Control (n=6)	Grupo Test (n=7)	Valor de p
Edad (años) [media (DS)]	69 (0.0)	63 (1.8)	0.057
Sexo [n (%)]			0.266
Varón	3 (50.0%)	1 (14.3%)	
Mujer	3 (50.0%)	6 (85.7%)	
Hábito tabáquico [n (%)]			0.462
Fumador	1 (16.7%)	0	
Ex-fumador	0	0	
No fumador	5 (83.3%)	7 (100%)	

DS, desviación estándar

4.2 Variable respuesta principal

La altura de la dehiscencia era similar en basal en los dos grupos de tratamiento, con una mediana de 3.3 mm (0.8) en el grupo control y de 4.6 mm (2.2) en el grupo test ($p=0.165$). En el grupo control, la altura de la dehiscencia se redujo hasta los 0.7 mm (0.9), mientras que en el grupo test, la mediana de la dehiscencia residual a los 6 meses, en la re-entrada, fue de 1.3 mm (2.2), no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre grupos para la resolución de la altura de la dehiscencia ($p=0.807$; **Tabla 2**).

Ocho de los 13 defectos tipo dehiscencia (61.5%), se resolvieron por completo en el momento de la re-entrada. De aquellos que no se resolvieron, dando lugar a dehiscencias residuales, 3 (50.0%) fueron en el grupo control y 2 (38.5%) en el grupo test, sin existir diferencias estadísticamente significativas ($p=0.413$).

4.3 Variables respuestas secundarias

En lo que respecta al resto de las dimensiones del defecto medidas intraquirúrgicamente, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (**Tabla 2**).

Tabla 2. Dimensiones del defecto en el momento de la colocación del implante y tras la re-entrada a los 6 meses, por grupo de tratamiento.

	Dimensiones del defecto en la colocación del implante				Dimensiones del defecto en la re-entrada			
	Altura del defecto	Altura del defecto intraóseo	Profundidad del defecto intraóseo	Anchura del defecto	Altura del defecto	Altura del defecto intraóseo	Profundidad del defecto intraóseo	Anchura del defecto
Grupo Test								
Media (DS)	4.6 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4.6 (1.3)	1.3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2.0 (3.1)
Mediana	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Rango	3.0-6.0	0.0-0.0	0.0-0.0	4.0-5.0	0.0-4.0	0.0-0.0	0.0-0.0	0.0-6.0
N	7	7	7	7	7	7	7	7
Grupo Control								
Media (DS)	3.3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	4.7 (1.0)	0.7 (0.9)	0.2 (0.4)	0 (0.0)	1.0 (1.4)
Mediana	3.0	0.0	0.0	5.0	0.3	0.0	0.0	0.3
Rango	3.0-3.0	0.0-0.0	0.0-0.0	4.0-5.0	0.0-1.5	0.0-0.0	0.0-0.0	0.0-2.5
N	6	6	6	6	6	6	6	6
Valor de p	0.165	-	-	0.654	0.807	0.280	-	0.877

DS, desviación estándar.

La **Tabla 3** recoge los resultados de las mediciones lineales realizadas sobre los archivos STL obtenidos tras el escaneado intraquirúrgico durante la colocación de los implantes y en la re-entrada. Se detectaron diferencias significativas entre grupos en la distancia desde el implante al área aumentada en el momento de la colocación del implante ($p=0.050$), particularmente a nivel del hombro del implante, con valores superiores para el grupo test (1.5 mm [1.4] para el grupo control y 3.8 mm [1.1] para el grupo test; $p=0.035$). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre grupos en el momento de la re-entrada en las mediciones lineales ni en el porcentaje de hueso remanente, medido de forma lineal. En el grupo control, el porcentaje de hueso remanente fue del 39.0% (26.4), mientras que en el grupo test fue de 48.1% (23.9), sin existir diferencias estadísticamente significativas entre ambos ($p=0.658$). Se observó una tendencia en ambos grupos a una mayor pérdida de las dimensiones del reborde aumentado en la porción más próxima al hombro del implante (19.4% [13.0] en el grupo control y 13.8% [21.4] en el grupo test) sin existir diferencias significativas ($p=0.747$).

El análisis de los volúmenes de interés, a partir de los archivos STL, no detectó diferencias significativas entre los grupos para ninguna de las variables consideradas (Tabla 4.). Si bien el volumen del procedimiento de aumento fue superior en el grupo test (57.3 mm³ [6.0] en el grupo control y 93.0 mm³ [12.0] en el grupo test), las diferencias no fueron estadísticamente significativas (p=0.101). Tampoco existieron diferencias significativas en el volumen óseo aumentado observado en la re-entrada (20.3 mm³ [7.4] en el grupo control y 39.2 mm³ [16.4] en el grupo test; p=0.464). Porcentualmente, el volumen óseo depreciado entre el procedimiento de ROG y la re-entrada fue similar en ambos grupos, siendo de 67.0% (10.4) en el grupo control, y de 60.4% (9.9) en el grupo test (p=0.694).

Tabla 3. Mediciones lineales (media, desviación estándar) del análisis realizado sobre los archivos STL, por grupo de tratamiento.

	Implante-ROG (mm)			Implante-Reentrada (mm)			Diferencia Absoluta (mm)			Hueso remanente (%)		
	Control	Test	Valor de p	Control	Test	Valor de p	Control	Test	Valor de p	Control	Test	Valor de p
HO (Hombro del implante)	1.5 (1.4)	3.8 (1.1)	0.035	0.2 (0.1)	0.6 (1.1)	0.595	1.3 (1.3)	3.3 (1.1)	0.066	19.4 (13.0)	13.8 (21.4)	0.747
H1	2.2 (1.4)	4.1 (1.2)	0.088	0.4 (0.4)	1.0 (1.2)	0.495	1.8 (1.8)	3.3 (1.1)	0.179	26.9 (38.0)	21.7 (22.5)	0.810
H2	3.3 (1.9)	4.5 (1.3)	0.312	0.7 (0.9)	1.7 (1.4)	0.414	2.5 (2.8)	3.1 (1.0)	0.626	36.0 (50.9)	32.2 (22.9)	0.880
H3	3.5 (1.7)	4.5 (1.4)	0.408	1.0 (1.1)	2.3 (1.5)	0.309	2.5 (2.8)	2.5 (0.9)	0.996	39.1 (55.2)	45.8 (23.2)	0.801
H4	3.0 (0.6)	4.2 (1.6)	0.338	1.1 (1.1)	2.9 (1.3)	0.131	1.8 (1.6)	1.6 (0.9)	0.823	36.7 (51.8)	63.4 (17.3)	0.261
H5	2.1 (0.5)	3.8 (1.9)	0.260	1.6 (1.0)	2.5 (1.6)	0.510	0.5 (1.5)	1.5 (1.1)	0.288	75.8 (51.1)	62.7 (19.4)	0.408
Todas las alturas	2.1 (1.2)	5.0 (1.6)	0.050	1.5 (0.8)	2.2 (1.7)	0.596	0.6 (1.9)	3.0 (1.2)	0.038	39.0 (26.4)	48.1 (23.9)	0.658

Tabla 4. Mediciones volumétricas (media, desviación estándar) del análisis realizado en los volúmenes de interés de los archivos STL, por grupo de tratamiento.

	Grupo Control (n=6)	Grupo Test (n=7)	Valor de p
Volumen óseo aumentado (mm ³)	57.3 (6.0)	93.0 (12.0)	0.101
Volumen óseo re-entrada (mm ³)	20.3 (7.4)	39.2 (16.4)	0.464
Volumen óseo remanente (%)	33.0 (10.4)	39.6 (9.9)	0.694
Volumen óseo depreciado (mm ³)	37.4 (1.6)	49.6 (10.1)	0.433
Volumen óseo depreciado (%)	67.0 (10.4)	60.4 (9.9)	0.694

5. Discusión

Los resultados preliminares obtenidos han demostrado que, a pesar de existir una tendencia a una mayor reducción de la altura del defecto peri-implantario con el uso de SOS frente al xenoinjerto de origen bovino, las diferencias encontradas no son estadísticamente significativas. Igualmente, no se han obtenido diferencias estadísticamente significativas en el resto de mediciones lineales, ni en las variaciones volumétricas entre los grupos de estudio.

El uso de sustitutos óseos de síntesis se ha propuesto como una alternativa al uso de hidroxiapatita de origen bovino, debido al posible riesgo de transmisión de priones derivado del mismo (Gholami et al., 2012). En la literatura existen diferentes compuestos de SOS utilizados en regeneración ósea (Sanz-Sánchez et al., 2015; Thoma et al., 2019), sin embargo los más utilizados son aquellos que utilizan como base el β -fosfato tricálcico, bien en su forma pura (Merli et al., 2018; Merli et al., 2015) o bien en combinación con hidroxiapatita sintética (Friedmann et al., 2011; Gholami et al., 2012; Van Assche et al., 2013). En cuanto a la combinación de estos dos últimos, se ha demostrado ser la opción idónea para los procedimientos de ROG, ya que la hidroxiapatita aporta un andamiaje con un bajo ratio de reabsorción, permitiendo al β -fosfato tricálcico actuar como osteoconductor y compensando su alto grado de reabsorción (Nery et al., 1992).

En la literatura podemos encontrar diferentes metodologías empleadas para evaluar la eficacia de los sustitutos óseos de síntesis en regeneración de defectos peri-implantarios, en función del grado de experimentalidad de los estudios. Los modelos de experimentación animal suponen una ventaja en el sentido de conocer a nivel histológico la capacidad regenerativa de los diferentes materiales y dilucidar la estructura e interacción de los mismos con el tejido óseo y blando peri-implantario. Se han utilizado perros Beagle como modelo de experimentación para conocer las variables histológicas asociadas al uso de un sustituto óseo de síntesis a base de hidroxiapatita y β -fosfato tricálcico frente a la referencia del xenoinjerto bovino en regeneración de dehiscencias (Jung et al., 2017). A nivel humano también se han realizado estudios histológicos e histomorfométricos, mediante el uso de trefinas en la cirugía de reentrada (Merli et al.,

2015). Gracias a este tipo de estudios se ha permitido saber que el grado de reabsorción de la combinación hidroxiapatita y β -fosfato tricálcico es superior a la del xenoinjerto bovino (Jung et al., 2017), además de conocer que el porcentaje de hueso neoformado con xenoinjerto bovino y con β -fosfato tricálcico puro es similar (Merli et al., 2015). En cuanto a los estudios clínicos que miden las variaciones lineales de las dehiscencias tratadas con colocación simultánea de implantes, la mayoría optan por registros inmediatos intraoperatorios (Merli et al., 2015; Van Assche et al., 2013) o por registros mediante modelos de escayola, bien medidos sobre los mismos (Friedmann et al., 2011); o bien analizados mediante un software específico (Di Raimondo et al., 2020).

Según los resultados obtenidos en el presente estudio, no existen diferencias estadísticamente significativas entre el uso del SOS propuesto y el xenoinjerto de origen bovino, en cuanto a la variable primaria de reducción de la altura del defecto peri-implantario. A pesar de ello, existen cierta tendencia a una mayor reducción de la misma con el uso del SOS (3.3 mm vs. 2.6 mm). Estudios con una metodología semejante a la empleada, muestran resultados similares al no encontrar diferencias significativas entre ambos grupos (Friedmann et al., 2011; Merli et al., 2015; Van Assche et al., 2013). A pesar de que los resultados obtenidos suponen una reducción del defecto inferior a la de otros estudios, con reducciones que rondan de los 4.5 mm (Merli et al., 2015; Van Assche et al., 2013) existen varios factores que hacen interpretar con cautela estas cifras, al utilizar restos de hueso autólogo resultantes del fresado biológico (Merli et al., 2015; Van Assche et al., 2013) o combinación con factores plaquetarios del paciente (Friedmann et al., 2011). Otro de los aspectos importantes a considerar cuando se comparan los resultados de la reducción del defecto óseo es la altura inicial previa a la regeneración. La altura de la dehiscencia encontrada en el presente estudio fue de 4.6 mm [2.2] en el grupo test y 3.3 mm [0.8] en el grupo control; mientras que las dimensiones encontradas en la literatura pueden rondar los 5 mm (Merli et al., 2015) y hasta 6.5 mm (Van Assche et al., 2013), con una media de 5.1 mm según una reciente revisión sistemática (Thoma et al., 2019). Esta mayor reducción encontrada en la literatura puede responder a la mayor altura inicial del defecto, que favorece este tipo de regeneraciones frente a casos de defectos más pequeños, como los encontrados en este estudio (Jung et al., 2009). Además, el uso de diferentes membranas barrera utilizadas en los estudios, como las membranas de colágeno natural (Van Assche et al., 2013), colágeno reticulado (Friedmann et al., 2011) y

de pericardio porcino (Merli et al., 2015), hace difícil interpretar los resultados en cuanto al auténtico potencial de regeneración atribuible al injerto óseo.

Independientemente del material de injerto utilizado en el procedimiento de ROG, se ha descrito una reducción media de los defectos peri-implantarios simultáneos a la colocación de implantes de 4.28 mm (Sanz-Sánchez et al., 2015). A día de hoy, las revisiones sistemáticas más recientes no han podido dilucidar la mayor eficacia de un tipo de injerto óseo frente a otro en la reducción de la altura de dehiscencias con colocación simultánea de implantes debido a la alta heterogeneidad de las membranas utilizadas (Thoma et al., 2019). En lo que sí coinciden los autores es en la necesidad de complementar el procedimiento con el uso de membranas barrera, con una posible ganancia adicional que ronda los 0.9 mm (0.31 mm-1.64 mm) (Thoma et al., 2019).

La resolución completa del defecto peri-implantario es una variable poco representada en los estudios de regeneración horizontal con colocación simultánea de implantes. La resolución completa del defecto peri-implantario fue del 61%, encontrando mayores dehiscencias residuales en el grupo control (50% en grupo control, 38% en grupo test). Los escasos estudios que aportan datos, concuerdan con los resultados encontrados (Merli et al., 2015) y superiores a las encontradas en otros estudios, con porcentajes del 50% (Van Assche et al., 2013).

La tendencia a una mayor reabsorción del reborde regenerado a nivel del hombro del implante en el grupo test (13.8% [21.4]), y sobre todo, en el grupo control (19.4% [13.0]) frente a localizaciones más apicales puede verse explicado por la migración apical de los gránulos del material (Jung et al., 2017). Se han descrito resultados similares en otros estudios (Artzi et al., 2004; Jung et al., 2017; Schwarz et al., 2007), atribuyéndose este hecho al alto ratio de reabsorción de las membranas de colágeno puro, llegando a reabsorberse en su práctica totalidad pasadas las 8 semanas (Artzi et al., 2004).

En el presente estudio, se ha obtenido volumen óseo regenerado mayor en el grupo tratado con SOS (39.2 mm³ [16.4] en grupo test, 20.3 mm³ [7.4] en grupo control). A pesar de que no existen diferencias estadísticamente significativas en el volumen óseo depreciado entre los grupos, parece que durante la cicatrización existe una tendencia

ligeramente superior de pérdida de volumen en el área regenerada con el SOS (49.6 mm³ [10.1] vs. 37.4 mm³ [1.6]). El injerto óseo ideal debería poder mantener el soporte biológico durante el proceso de regeneración, y ser reemplazado progresivamente por nuevo tejido óseo (Jensen et al., 2006) . En este sentido, la tasa de reabsorción de los materiales juega un papel muy importante para garantizar una correcta regeneración y evitar el colapso de tejido blando. Los resultados obtenidos en el presente estudio podrían deberse, en parte, a la mayor velocidad de reabsorción del fosfato tricálcico en comparación con la hidroxiapatita bovina (Artzi et al., 2004; Jung et al., 2017). Los resultados obtenidos son complicados de comparar, al no existir estudios con un análisis volumétrico semejante. A nivel clínico, es importante tener en cuenta esta diferencia en el ratio de reabsorción del biomaterial, pues podría ser necesario el uso de una membrana barrera con mayor tiempo de reabsorción, como las membranas multicapa de pericardio porcino o las membranas de colágeno entrecruzado que, en comparación con las membranas de colágeno pueden permanecer prácticamente intactas cuando estas últimas ya se han reabsorbido (Jung et al., 2017; Rothamel et al., 2012). De esta forma se permite una adecuada exclusión de células de tejido blando durante el tiempo suficiente para que se produzca la regeneración del área de interés. La hidroxiapatita bovina presenta un tiempo de reabsorción más lento que el fosfato tricálcico y el hueso autólogo (Artzi et al., 2004), llegando incluso a cuestionarse su verdadero papel de material reabsorbible.

5.1 Limitaciones y fortalezas

Es necesaria una estandarización en la metodología de este tipo de estudios para evitar las posibles discrepancias asociadas a los distintos sistemas de medición. En la literatura a penas encontramos estudios con mediciones volumétricas mediante análisis de STL (Di Raimondo et al., 2020; Sanz-Martín et al., 2019) y, hasta la fecha, no se ha utilizado de forma estandarizada para el análisis de resultados en técnicas de regeneración horizontal. En el presente estudio se utiliza este sistema, que permite minimizar las posibles discrepancias que se podrían encontrar en estudios que utilizan modelos de escayola (Friedmann et al., 2011). En este sentido, y debido a la heterogeneidad de la metodología encontrada en los estudios, también se utiliza el análisis con mediciones lineales como una herramienta objetiva que permite complementar los datos obtenidos por el análisis de STL y establecer comparaciones con

la literatura actual. En cuanto a las limitaciones a destacar, la principal es el tamaño reducido de los grupos, debido a que se presentan los resultados preliminares de un único centro de estudio. Al trabajar con muestras tan pequeñas, inferiores al tamaño muestral calculado, el efecto de valores atípicos favorece que las desviaciones estándar sean grandes, al incluir ciertos datos con valores extremos que se alejan de la auténtica media y dificulta establecer diferencias estadísticamente significativas.

5.2 Investigaciones futuras

Atendiendo a los resultados obtenidos en el presente estudio, parece ser que el uso de sustitutos óseos a base de hidroxiapatita y β -fosfato tricálcico se traduce en unos resultados no inferiores al uso de xenoinjerto de origen bovino en ROG en regeneración horizontal. Sin embargo, sería de interés realizar estudios similares utilizando SOS a base de otros compuestos y combinando diferentes membranas barrera. En este sentido, la realización de un estudio con una metodología similar, utilizando tanto en el grupo test como en el control, una membrana barrera reabsorbible a base de colágeno puro o de colágeno reticulado podría dilucidar el potencial aislado del sustituto óseo; así como el uso de un mismo material de injerto óseo con el uso de diferentes membranas barrera, podría establecer el grado de regeneración ósea atribuible a estas últimas.

6. Conclusiones

Dentro de las limitaciones de este estudio, incluido el pequeño tamaño muestral, se concluye que el uso de un sustituto óseo de síntesis a base de hidroxapatita y β -fosfato tricálcico no ha resultado ser inferior al xenoinjerto de origen bovino en la resolución de dehiscencias con colocación simultánea de implantes, dado que:

- 1. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la variable primaria de reducción en la altura del defecto peri-implantario entre el grupo tratado con el sustituto óseo de síntesis y el xenoinjerto bovino a los 6 meses de tratamiento.*
- 2. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos propuestos en la reducción del resto de mediciones lineales y volumétricas del defecto.*

Bibliografía

- Albrektsson, T., Donos, N., & Working Group 1. (2012). Implant survival and complications. The Third EAO consensus conference 2012. *Clinical Oral Implants Research*, 23, 63-65. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2012.02557.x>
- Araujo, M. G., & Lindhe, J. (2005). Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. *Journal of Clinical Periodontology*, 32(2), 212-218. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00642.x>
- Artzi, Z., Weinreb, M., Givol, N., Rohrer, M. D., Nemcovsky, C. E., Prasad, H. S., & Tal, H. (2004). Biomaterial resorption rate and healing site morphology of inorganic bovine bone and beta-tricalcium phosphate in the canine: a 24-month longitudinal histologic study and morphometric analysis. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 19(3), 357-368.
- Åstrand, P., Ahlqvist, J., Gunne, J., & Nilson, H. (2008). Implant Treatment of Patients with Edentulous Jaws: A 20-Year Follow-Up. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 10(4), 207-217. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8208.2007.00081.x>
- Benic, G. I., & Hämmerle, C. H. F. (2014). Horizontal bone augmentation by means of guided bone regeneration. *Periodontology 2000*, 66(1), 13-40. <https://doi.org/10.1111/prd.12039>
- Berglundh, T., Persson, L., & Klinge, B. (2002). A systematic review of the incidence of biological and technical complications in implant dentistry reported in prospective longitudinal studies of at least 5 years. *Journal of Clinical Periodontology*, 29 Suppl 3, 197-233. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.29.s3.12.x>
- Burchardt H. (1983). The biology of bone graft repair. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (174), 28-42.
- Cardaropoli, G., Araujo, M., & Lindhe, J. (2003). Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites. An experimental study in dogs. *Journal of Clinical Periodontology*, 30(9), 809-818. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051X.2003.00366.x>
- Dahlin, C., Sennerby, L., Lekholm, U., Linde, A., & Nyman, S. (1989). Generation of new bone around titanium implants using a membrane technique: an experimental study in rabbits. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 4(1), 19-25.
- Deporter, D., Pharoah, M., Yeh, S., Todescan, R., & Atenafu, E. G. (2014). Performance of titanium alloy sintered porous-surfaced (SPS) implants supporting mandibular overdentures during a 20-year prospective study. *Clinical Oral Implants Research*, 25(2), e189-e195. <https://doi.org/10.1111/clr.12043>

- Derks, J., & Tomasi, C. (2015). Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology. *Journal of Clinical Periodontology*, 42 Suppl 16, S158–S171. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12334>
- Di Raimondo, R., Sanz-Esporrín, J., Plá, R., Sanz-Martín, I., Luengo, F., Vignoletti, F., Nuñez, J., & Sanz, M. (2020). Alveolar crest contour changes after guided bone regeneration using different biomaterials: An experimental in vivo investigation. *Clinical Oral Investigations*, 24(7), 2351-2361. <https://doi.org/10.1007/s00784-019-03092-8>
- Donos, N., Mardas, N., & Chadha, V. (2008). Clinical outcomes of implants following lateral bone augmentation: systematic assessment of available options (barrier membranes, bone grafts, split osteotomy). *Journal of Clinical Periodontology*, 35(8 Suppl), 173–202. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01269.x>
- Friedmann, A., Gissel, K., Soudan, M., Kleber, B.-M., Pitaru, S., & Dietrich, T. (2011). Randomized controlled trial on lateral augmentation using two collagen membranes: Morphometric results on mineralized tissue compound: Collagen membranes in GBR. *Journal of Clinical Periodontology*, 38(7), 677-685. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2011.01738.x>
- Gholami, G. A., Najafi, B., Mashhadiabbas, F., Goetz, W., & Najafi, S. (2012). Clinical, histologic and histomorphometric evaluation of socket preservation using a synthetic nanocrystalline hydroxyapatite in comparison with a bovine xenograft: A randomized clinical trial. *Clinical Oral Implants Research*, 23(10), 1198-1204. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2011.02288.x>
- Hammerle, C. H. F., Jung, R. E., & Feloutzis, A. (2002). A systematic review of the survival of implants in bone sites augmented with barrier membranes (guided bone regeneration) in partially edentulous patients. *Journal of Clinical Periodontology*, 29(s3), 226-231. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051X.29.s3.14.x>
- Jensen, Simon Storgard, Broggini, N., Hjorting-Hansen, E., Schenk, R., & Buser, D. (2006). Bone healing and graft resorption of autograft, anorganic bovine bone and beta-tricalcium phosphate. A histologic and histomorphometric study in the mandibles of minipigs. *Clinical Oral Implants Research*, 17(3), 237-243. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2005.01257.x>
- Jensen, S. S., & Terheyden, H. (2009). Bone augmentation procedures in localized defects in the alveolar ridge: clinical results with different bone grafts and bone-substitute materials. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 24 Suppl, 218–236.
- Johnson, K. (1969). A study of the dimensional changes occurring in the maxilla following tooth extraction. *Australian Dental Journal*, 14(4), 241-244. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.1969.tb06001.x>

- Jung, R. E., Glauser, R., Scharer, P., Hammerle, C. H. F., Sailer, H. F., & Weber, F. E. (2003). Effect of rhBMP-2 on guided bone regeneration in humans. A randomized, controlled clinical and histomorphometric study. *Clinical Oral Implants Research*, 14(5), 556-568. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0501.2003.00921.x>
- Jung, R. E., Hälg, G. A., Thoma, D. S., & Hammerle, C. H. F. (2009). A randomized, controlled clinical trial to evaluate a new membrane for guided bone regeneration around dental implants. *Clinical Oral Implants Research*, 20(2), 162-168. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2008.01634.x>
- Jung, U. W., Cha, J. K., Vignoletti, F., Nuñez, J., Sanz, J., & Sanz, M. (2017). Simultaneous lateral bone augmentation and implant placement using a particulated synthetic bone substitute around chronic peri-implant dehiscence defects in dogs. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(11), 1172–1180. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12802>
- Jung, U. W., Cha, J. K., Vignoletti, F., Nuñez, J., Sanz, J., & Sanz, M. (2017). Simultaneous lateral bone augmentation and implant placement using a particulated synthetic bone substitute around chronic peri-implant dehiscence defects in dogs. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(11), 1172–1180. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12802>
- Kuchler, U., & Arx, T. (2014). Horizontal Ridge Augmentation in Conjunction with or Prior to Implant Placement in the Anterior Maxilla: A Systematic Review. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 29(Supplement), 14-24. <https://doi.org/10.11607/jomi.2014suppl.g1.1>
- Lundgren, D., Lundgren, A. K., Sennerby, L., & Nyman, S. (1995). Augmentation of intramembraneous bone beyond the skeletal envelope using an occlusive titanium barrier. An experimental study in the rabbit. *Clinical Oral Implants Research*, 6(2), 67–72. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0501.1995.060201.x>
- Mardas, N., Chadha, V., & Donos, N. (2010). Alveolar ridge preservation with guided bone regeneration and a synthetic bone substitute or a bovine-derived xenograft: A randomized, controlled clinical trial: Alveolar ridge preservation. *Clinical Oral Implants Research*, 21(7), 688-698. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2010.01918.x>
- Merli, M., Moscatelli, M., Mariotti, G., Pagliaro, U., Breschi, L., Mazzoni, A., & Nieri, M. (2015). Membranes and Bone Substitutes in a One-Stage Procedure for Horizontal Bone Augmentation: A Histologic Double-Blind Parallel Randomized Controlled Trial. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 35(4), 463–471. <https://doi.org/10.11607/prd.2418>
- Merli, M., Moscatelli, M., Mariotti, G., Pagliaro, U., Raffaelli, E., & Nieri, M. (2015). Comparing membranes and bone substitutes in a one-stage procedure for horizontal bone augmentation. A double-blind randomised controlled trial. *European Journal of Oral Implantology*, 8(3), 271–281.

- Merli, M., Moscatelli, M., Mariotti, G., Pagliaro, U., Raffaelli, E., & Nieri, M. (2018). Comparing membranes and bone substitutes in a one-stage procedure for horizontal bone augmentation. Three-year post-loading results of a double-blind randomised controlled trial. *European Journal of Oral Implantology*, 11(4), 441–452.
- Moher, D., Schulz, K. F., & Altman, D. G. (2001). The CONSORT statement: Revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet (London, England)*, 357(92653), 1191–1194.
- Moraschini, V., Poubel, L. A. da C., Ferreira, V. F., & Barboza, E. dos S. P. (2015). Evaluation of survival and success rates of dental implants reported in longitudinal studies with a follow-up period of at least 10 years: A systematic review. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 44(3), 377–388. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2014.10.023>
- Nery, E. B., LeGeros, R. Z., Lynch, K. L., & Lee, K. (1992). Tissue response to biphasic calcium phosphate ceramic with different ratios of HA/beta TCP in periodontal osseous defects. *Journal of Periodontology*, 63(9), 729–735. <https://doi.org/10.1902/jop.1992.63.9.729>
- Nkenke, E., Schultze-Mosgau, S., Kloss, F., Neukam, F. W., & Radespiel-Troger, M. (2001). Morbidity of harvesting of chin grafts: A prospective study. *Clinical Oral Implants Research*, 12(5), 495–502. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0501.2001.120510.x>
- Pjetursson, B. E., Thoma, D., Jung, R., Zwahlen, M., & Zembic, A. (2012). A systematic review of the survival and complication rates of implant-supported fixed dental prostheses (FDPs) after a mean observation period of at least 5 years. *Clinical Oral Implants Research*, 23, 22–38. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2012.02546.x>
- Rothamel, D., Schwarz, F., Fienitz, T., Smeets, R., Dreiseidler, T., Ritter, L., Happe, A., & Zöller, J. (2012). Biocompatibility and biodegradation of a native porcine pericardium membrane: results of in vitro and in vivo examinations. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 27(1), 146–154.
- Sanz-Martín, I., Encalada, C., Sanz-Sánchez, I., Aracil, J., & Sanz, M. (2019). Soft tissue augmentation at immediate implants using a novel xenogeneic collagen matrix in conjunction with immediate provisional restorations: A prospective case series. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 21(1), 145–153. <https://doi.org/10.1111/cid.12696>
- Sanz-Sánchez, I., Ortiz-Vigón, A., Sanz-Martín, I., Figuero, E., & Sanz, M. (2015). Effectiveness of Lateral Bone Augmentation on the Alveolar Crest Dimension: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Dental Research*, 94(9_suppl), 128S–142S. <https://doi.org/10.1177/0022034515594780>

- Schroop L, Wenzel A, Kostopoulos L, & Karring T. (2004). Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: A clinical and radiographic 12-month prospective study. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 91(1), 92. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2003.10.022>
- Schwarz, F., Herten, M., Ferrari, D., Wieland, M., Schmitz, L., Engelhardt, E., & Becker, J. (2007). Guided bone regeneration at dehiscence-type defects using biphasic hydroxyapatite+beta tricalcium phosphate (Bone Ceramic®) or a collagen-coated natural bone mineral (BioOss Collagen®): An immunohistochemical study in dogs. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 36(12), 1198-1206. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2007.07.014>
- Sogal, A., & Tofe, A. J. (1999). Risk Assessment of Bovine Spongiform Encephalopathy Transmission Through Bone Graft Material Derived From Bovine Bone Used for Dental Applications. *Journal of Periodontology*, 70(9), 1053-1063. <https://doi.org/10.1902/jop.1999.70.9.1053>
- Tan, W. L., Wong, T. L. T., Wong, M. C. M., & Lang, N. P. (2012). A systematic review of post-extractional alveolar hard and soft tissue dimensional changes in humans. *Clinical Oral Implants Research*, 23, 1-21. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2011.02375.x>
- Thoma, D. S., Bienz, S. P., Figuero, E., Jung, R. E., & Sanz-Martín, I. (2019). Efficacy of lateral bone augmentation performed simultaneously with dental implant placement: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 46, 257-276. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13050>
- Van Assche, N., Michels, S., Naert, I., & Quirynen, M. (2013). Randomized Controlled Trial to Compare Two Bone Substitutes in the Treatment of Bony Dehiscences: Treatment of Dehiscence Along Implant. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 15(4), 558-568. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8208.2011.00408.x>